PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation:		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/01257 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. März 1987 (12.03.87)		
Nicht klassifiziert	A2			
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/ (22) Internationales Anneldedatum: 28. August 1986 (28.		ropäisches Patent), CH (europäisches Patent), D (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), G		
(31) Prioritätsaktenzelchen:	P 35 30 76			
(32) Prioritätsdatum: 28. August 19:		Mit einer Erklärung gemäss Artikel 17 Absatz 2(a). Chine Klassifikation und ohne Zusammenfassung; B zeichnung von der Internationalen Recherchenbehör		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZU: RUNG DER WISSENSCHAFTEN E. Bunsenstrasse 10, D-3400 Göttingen (DE	R FORI V. (DE/D	E- (
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MUNDEI hard [DE/DE]; Bergstrasse 38 a, D-7803 gen (DE).	R, Paul, C 3 Gundel	r- n-		
(74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Möhlst 8000 München 80 (DE).	trasse 22,	D		
(54) Title: AGENT AGAINST MULTIPLE SC	CLEROS			
(54) Bezeichnung: MITTEL GEGEN MULTIP	LE SKLI	ROSE		
•				
•		_		
		`		
		`		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

A	T	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
A	U	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
В	B	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi .
E	ΒE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
B	1G	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
	3R	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumānien
C	F	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
	CG	Колдо	KR	Republik Korea	SE	Schweden
	H	Schweiz	LT	Licchtenstein	SN	Senegal
C	M	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
	ÞΕ	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
	K	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
F	7	Finnland .	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

ISDOCID: <WO_____9701257A2_I_>

Mittel gegen Multiple Sklerose

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen des Lysolecithin-Typs als Mittel gegen Multiple Sklerose.

In der DE-OS 20 09 342 und der DE-OS 20 09 343 ist die Verwendung von synthetischen Lysolecithin-Verbindungen zur Steigerung der Resistenz und als immunologische Adjuvantien beschrieben. Aus der DE-OS 26 19 686 ist auch die Wirksamkeit derartiger Verbindungen als Anti-Tumormittel bekannt.

Außerdem kommt es nach Applikation von Lysophosphatiden zur Bildung von aktivierten Zellen, die die Resistenz des Körpers gegen schädliche Einflüsse zu steigern vermögen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Lysolecithin-Analoga der allgemeinen Formel I auch eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung der Multiplen Sklerose zeigen.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I

in der R_1 Alkyl mit 12 bis 18, insbesondere 16 bis 18 Kohlenstoffatomen, R_2 Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, R_3 H cder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, als Eittel gegen Multiple Sklerose

Eine Alkylgruppe R_1 , R_2 und/oder R_3 kann verzweigt sein, und ist vorzugsweise geradkettig.

NSDOCID: <WO______ 6701257A2_I_>

- 2 -

In einer Verbindung der allgemeinen Formel I ist R_2 vorzugsweise ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, und insbesondere Methyl, und/oder R_3 vorzugsweise H. Bevorzugte Verbindungen sind insbesondere die Verbindung der Formel I mit R_1 = n-Hexadecyl, und R_2 = Methyl und R_3 = H (Verbindung II), und in erster Linie die Verbindung der Formel I mit R_1 = n-Octadecyl, und R_2 = Methyl und R_3 = H (Verbindung III).

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann auf einem der in der Literatur beschriebenen Wege erfolgen; vgl. z.B. D. Arnold et al, Liebigs Ann. Chem. 709,234-239 (1967); H. U. Weltzien und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709, 240-243 (1967); und H. Eibl und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709, 244-247 (1967).

Multiple Sklerose (MS), eine der häufigsten Nervenkrankheiten, ist eine Autoimmunerkrankung, wobei T-Lymphozyten in die Nervensubstanz eindringen und dort das Myelin abbauen.

Im Tierversuch kann MS künstlich erzeugt werden, indem man aus Myelin das sog. basische Protein gewinnt und dieses zusammen mit komplettem Freund'schem Adjuvans Versuchstieren (Mäusen) injiziert. Nach 5 bis 7 Tagen werden aus den Tieren Lymphozyten gewonnen. Die aus dem Tier gewonnenen Lymphozyten können, wenn sie einem Versuchstier verabreicht werden, wobei mindestens 10⁶-T-Zellen pro Tier verabreicht werden müssen, MS auslösen (vgl. Ben-Nun A., Wekerle and Cohen I.R. The rapid isolation of clonable antigen specific T-lymphocyte capable of mediating autoimmune encephalomyletitis Eur. J. Immunology (1981), 11 195).

wird nun den Tieren eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I, 2. B. die Verbindung III, verabreicht, so lassen sich die MS-Symptome beseitigen. Daraus ist zu schließen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen offenbar diejenigen T-Zellen-Klone in irgendeiner Weise inaktivieren, welche die MS-Symptome hervorrufende Spezifität gegen

WO 87/01257 PCT/EP86/00506

- 3 -

Myelin oder basisches Protein entwickelt haben.

Auch am an MS erkrankten Menschen zeigte sich nach Verabreichung der Verbindung III eine deutliche Besserung der MS-Symptome: Bei oraler Verabreichung (Lösung der Verbindung III in lipoproteinhaltigen Flüssigkeiten, z. B. in Milch) konnte nach einer täglichen Verabreichung von 200 mg während mehrerer Wochen und danach Übergang auf eine nur jeden zweiten Tag erfolgende Verabreichung von 200 mg völlige Beschwerdefreiheit erreicht und beibehalten werden, was sich z. B. in der Fähigkeit zu einer völlig normalen Bewegung, zum Autofahren usw. äußerte.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Substanzen kann in der Regel auf eine übliche Art und Weise erfolgen, z. B. in der Art und Weise der Verabreichung derartiger Verbindungen als Anti-Tumormittel, also z. B. intravenös, peroral oder als Infusion; die orale Verabreichung ist aus Zweckmäßigkeitsgründen und bei einer über längere Zeit erforderlichen Applikation in der Regel die bevorzugte Anwendungsart.

Die Verabreichungsform (pharmazeutische Zubereitung) kann übliche Zusatzstoffe, wie übliche pharmazeutische Konfektionierungs- und/oder Verdünnungsmittel enthalten, und ggf. noch weitere Wirkstoffe, sofern diese mit den übrigen Bestandteilen keine unerwünschten Nebenwirkungen zeigen und zur Unterstützung der Therapie geeignet sind.

In der Regel liegt die wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen zwischen 1 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag, was bei der Verabreichung beim Menschen einer Dosis von ca. 100mg bis 500 mg/Tag entspricht; vorzugsweise liegt die Dosis bei 150 bis 300 mg/Tag, wobei sich die Menge und Häufigkeit der Verabreichung aber auch nach dem Allgemeinbefinden des Pa-

VSDCCID: <WO______8701257A2_I_>

- 4 -

tienten und der Schwere der Erkrankung richtet.

Beispiel 1:

Eine Patientin, bei der vor 4 Jahren Multiple Sklerose diaqnostiziert worden war und die unter einer spastischen Parese des rechten Beines und Schwindelgefühl litt, wurde jahrelang mit Kortison und Imurek behandelt. Zusätzlich wurden krankengymnastische Übungen durchgeführt. Dadurch kam es zu einer langsamen Besserung, jedoch konnte nur eine kurze Wegstrecke von ca. 20 Minuten zurückgelegt werden. Außerdem bestand im Allgemeinbefinden eine starke Witterungsabhängigkeit. Nach 2 Jahren trat ein neuerlicher Schub auf. Dabei kam es zu Sensibilitätsstörungen beider Arme und des rechten Beines, zu Schreibschwierigkeiten, starker Gangunsicherheit im rechten Bein, starker Verkürzung der Wegstrecke, so daß die Wohnung praktisch nicht mehr verlassen werden konnte. Außerdem traten vorübergehend Sehstörungen und Schwindelgefühl auf. Trotz 5-monatiger Einnahme hoher Kortinsondosen trat keine Besserung ein. In diesem Stadium wurde mit der Verabreichung der Verbindung III, die als ET-18-OCH, bezeichnet wird, begonnen. Es wurden täglich 200 mg dieser Verbindung, aufgelöst in Milch, verabreicht. Nach 14 Tagen dieser Behandlung konnte die Kortisontherapie beendet werden. Die Sensibilitäts- und Sehstörungen verschwanden. Die Patientin erhielt weiterhin 200 mg des Medikamentes ET-18-OCH, pro Woche. Diese Therapie wurde für weitere 1 1/2 Jahre durchgeführt. Die Wegstrecke beträgt jetzt mit kleinen Pausen ca. 4 Stunden. Klimatische Veränderungen, wie Aufenthalt an der See oder im Gebirge beeinträchtigen den Allgemeinzustand nicht mehr. Erkennbare Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Die Patientin ist wieder gesund und arbeitsfähig.

Beispiel 2:

Es wurde die Wirkung von verschiedenen Dosen von ET-18-OCH₃ auf MS-Zellen untersucht. Es wurden autoaggressive Lymphozy-

SDOCID: <WO_____8701257A2_1_>

- 5 -

ten, die Multiple Sklerose auslösen, von Ratten gewonnen (Ben-Nun A., Wekerle and Cohen I.R. The rapid isolation of clonable antigen specific T-lymphocyte capable of mediating autoimmune encephalomyletitis Eur. J. Immunology (1981), 11 195). Diese Zellen wurden in bekannter Weise kultiviert und mit ET-18-OCH3 behandelt. Nach 1, 2 und 3 Tagen wurde die Zellzahl bestimmt. Parallel wurde gelabelt durch Einbau von 3H-Thymidin. Die Ergebnisse sind der Figur 1 zu entnehmen. Es zeigt sich, daß durch die Behandlung mit ET-18-OCH3 MS-Zellen zerstört werden. Bei Dosen von 3 mg/ml bis 10 mg/ml sind nach 3 Tagen praktisch alle MS-Zellen zerstört.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I

$$\begin{array}{c|c} H_2^{C-O-R_1} \\ R_3^{'-C-O-R_2} \\ \downarrow \\ O \\ H_2^{C-O-P-O-CH_{\overline{L}}CH_{\overline{L}}N} (CH_3)_3 \end{array}$$

in der

R₁ Alkyl mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen,
R₂ Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und
R₃ H oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, als
Mittel gegen Multiple Sklerose.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekenn-zeich net, daß in der allgemeinen Formel I R_2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und R_1

und R_3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

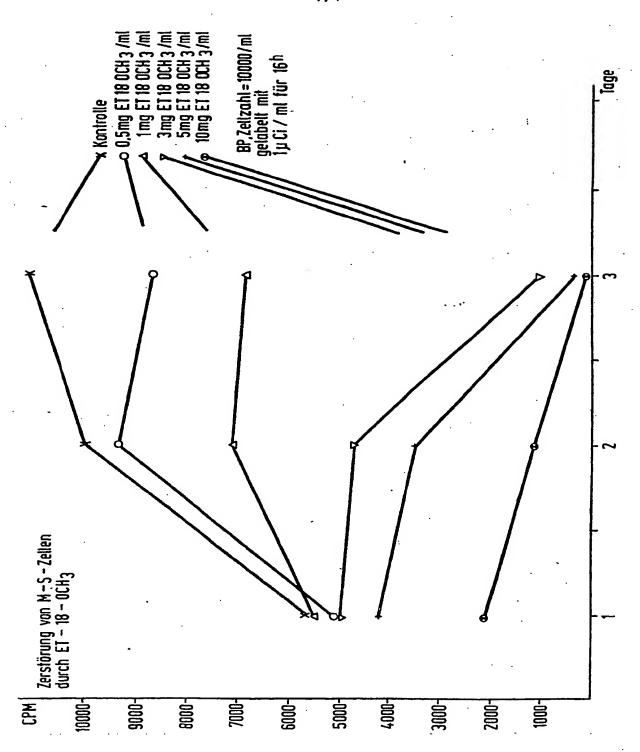
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I die Struktur

besitzt.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel
I die Struktur

besitzt.





ERSATZBLATT